

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180184

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白及其抑制剂在乳腺癌临床诊治中的应用进展

王俊男¹, 王一然², 李恒宇^{3*}, 徐拯^{4*}

1. 海军军医大学基础医学院, 上海 200433

2. 海军军医大学附属长海医院肿瘤科, 上海 200433

3. 海军军医大学附属长海医院甲状腺乳腺外科, 上海 200433

4. 海军军医大学科研学术处, 上海 200433

[摘要] PI3K-Akt-mTOR 信号通路异常激活在乳腺癌的发生发展中发挥重要作用, 也与乳腺癌内分泌治疗及靶向治疗耐药密切相关。mTOR 位于该细胞信号通路的下游, 与肿瘤细胞的转录、翻译、增殖、代谢和转移等行为密切相关。mTOR 抑制剂通过不同的靶点作用于 PI3K-Akt-mTOR 信号通路, 恢复内分泌治疗的敏感性, 从而发挥其抗癌作用。本文就 mTOR、mTOR 抑制剂及 PI3K-Akt-mTOR 信号通路在乳腺癌中的最新研究进展作一综述。

[关键词] mTOR; 乳腺癌; PI3K-Akt-mTOR 信号通路

[中图分类号] R 737.9 **[文献标志码]** A

Research progress on the role of mTOR and its inhibitors in clinical diagnosis and treatment of breast cancer

WANG Jun-nan¹, WANG Yi-ran², LI Heng-yu^{3*}, XU Zheng^{4*}

1. School of Basic Medicine, Navy Military Medical University, Shanghai 20043, China

2. Department of Oncology, Changhai Hospital, Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China

3. Department of Thyroid and Breast Surgery, Changhai Hospital, Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China

4. Academic Research Department, Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Abnormal activation of the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway plays an important role in the development of breast cancer. In breast cancer treatment, PI3K-Akt-mTOR signaling pathway is correlated with drug resistance of the endocrine and antihuman epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) target therapy in breast cancer patients with hormone receptor positive or HER-2 positive. The mTOR is located downstream of the signaling pathway and is closely related to the transcription, translation, proliferation, metabolism, and metastasis of tumor cells. The mTOR inhibitors, which can restore the sensitivity of endocrine therapy, exert anticancer effects by acting on the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway through different targets. The present paper reviews the recent progress on mTOR, mTOR inhibitor, and PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in breast cancer, and provides a reference for relevant studies and long-term clinical applications.

[Key Words] mTOR; breast cancer; PI3K-Akt-mTOR signaling pathway

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 属于磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase related kinase, PI3K)家族, 位于 PI3K-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)-mTOR 细胞信号通路的下游, 与细胞的转录、翻译、增殖、代谢和转移等行为密切相关^[1]。研究^[2]表明, PI3K-Akt-mTOR 信号通路的异常激活在人类多种肿瘤(如神经内分泌肿瘤、乳腺癌及肾癌)的发生、发展中发挥着重要作用。

目前, 对乳腺癌治疗新策略的探索, 不仅局限

于靶点识别, 更体现在对于调控肿瘤起始和进展的关键信号通路的表达、调节和作用的研究上。在乳腺癌治疗中, 内分泌治疗及抗人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)靶向治疗是目前治疗激素受体阳性或 HER-2 阳性乳腺癌患者的重要手段, 然而许多患者对此存在原发性及继发性耐药^[3]。研究^[4]表明, PI3K-Akt-mTOR 信号通路的异常激活与上述耐药过程密切相关。mTOR 抑制剂具有恢复内分泌治疗敏感性等作用, 因此, 在乳腺癌治疗领域有良好的应用前景。

[收稿日期] 2018-02-26

[接受日期] 2018-04-24

[作者简介] 王俊男, 海军军医大学临床医学专业 2014 级本科学员。E-mail: 2832188093@qq.com

* 通信作者(Corresponding authors). Tel: 021-81870762, E-mail: steven.xz@163.com; Tel: 021-31161646, E-mail: drlhy@foxmail.com

近年来相关领域的研究发展迅速,本文综述了 mTOR 表达与乳腺癌关系及 mTOR 抑制剂在乳腺癌领域中的最新研究进展,以期为未来的研究方向提供重要的参考依据。

1 乳腺癌中 mTOR、PI3K-Akt-mTOR 信号通路

1.1 PI3K-Akt-mTOR 信号通路与乳腺癌的发生发展 研究^[5]发现,PI3K-Akt-mTOR 细胞信号通路的异常激活在乳腺癌的发生发展中起重要作用,超过 30% 的浸润性乳腺癌涉及到了 PI3K-Akt-mTOR 信号通路的分子改变。另外,与某些遗传性家族综合征(Cowden 病、Bannayan-Zonana 综合征)相关的乳腺癌易感性常存在磷酸酶-张力蛋白基因(phosphatase and tensin homolog, PTEN)的胚系突变,而 PTEN 作为负向调节因子影响 PI3K-Akt-mTOR 信号通路的作用^[6]。在乳腺癌中,导致 PI3K-Akt-mTOR 信号通路极度活跃的因素包括 PIK3CA 基因(负责编码 PI3K 催化亚基 p110 α)获得功能性突变、Akt1 突变、Akt2 扩增及 PTEN 的缺失等^[4, 7]。相关突变促进了肿瘤细胞依赖于生长因子的独立增殖能力的发展,并使其能够免于某种细胞程序化死亡、抵抗化疗所引起的杀伤^[8],且与乳腺癌淋巴结转移、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体的表达及 HER-2 的过表达均相关^[9]。实际上,这些突变及 PTEN 缺失对乳腺癌发病机制的影响以及对患者病程发展的影响尚未完全阐明,甚至有研究^[10]显示 PIK3CA 突变可能抑制了 PI3K-Akt-mTOR 信号通路的激活而发挥了截然不同的效应。

PI3K-Akt-mTOR 信号通路在癌细胞形态、代谢、增殖和转移等方面有广泛的生物学效应^[1]。随着相关研究的深入,更多确切的作用被揭示。Moschetti 等^[11]通过对通路蛋白表达情况的分析,得出相比于未发生转移的肿瘤,PI3K-AKT-mTOR 通路在发生肝转移的乳腺癌中确切激活,显示 PIK3CA 突变和通路激活与乳腺癌肝转移的发生密切相关。另外,有研究^[12]表明,真核细胞起始因子 3C(eukaryotic initiation factor 3C, EIF3C)作为一种在多种肿瘤组织中过表达的原癌基因,在乳腺癌发展及增殖中发挥重要作用。敲低 EIF3C 基因,即可通过 PI3K-Akt-mTOR 信号通路抑制肿瘤细胞增殖并诱导凋亡。而 PI3K-Akt-mTOR 信号通路也与 EIF3C 翻译效率减低相关。因此,EIF3C 可作为靶

向治疗的针对位点。另外,一项有关 Akt-mTOR 信号通路的研究^[13]显示,通过 Akt 及 mTOR 的同步活化调节 O-N-乙酰氨基葡萄糖转移酶的表达及 O-N-乙酰氨基葡萄糖水平可以影响乳腺癌细胞的能量代谢。PI3K-Akt-mTOR 信号通路上的其他各基因位点也被证实在肿瘤形成、转移及药物抗性形成等发挥作用^[14-15]。

1.2 乳腺癌中 mTOR 基因多态性研究 mTOR 基因位于染色体 1p36.2 上,具有 3 434 个基因多态性位点。许多基因多态性位点通过调节 DNA 转录,miRNA 的绑定和拼接发挥关键效应^[16]。有研究^[17]表明,mTOR 基因多态性与很多恶性肿瘤的个体易感性相关。一项针对中国西北地区人群的病例对照研究^[18]显示, mTOR 基因多态性(rs2295080)与中国人群的乳腺癌发病风险降低有关。一项对欧裔美国人和非裔美国人乳腺癌发病风险的研究^[19]表明, mTOR 单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP)对两种群的致癌影响不同。在欧裔美国人中, SNP 位点(PRR5L rs3740958)变异型和 SNP 位点(CDKAL1 rs9368197)变异型与乳腺癌发病风险增加相关;而在非裔美国人中, SNP 位点(RPTOR rs3817293)、 SNP 位点(PIK3R1 rs7713645)和 SNP 位点(CDKAL1 rs9368197)变异型与乳腺癌发病风险减低有关。在欧裔美国人中, SNP 位点(FRAP1 rs12125777)的多态性造成的风险可能受肥胖等因素的影响。另有部分较早的研究^[20-21]也对欧洲女性中 mTOR 基因多态性对乳腺癌发病风险的影响进行了探索。

1.3 PI3K-Akt-mTOR 信号通路与乳腺癌内分泌治疗及靶向治疗耐药 部分乳腺癌存在雌激素依赖的生长方式,内分泌治疗可通过抑制 ER 信号通路发挥治疗作用^[3]。临床上很多患者对内分泌治疗存在原发或获得性耐药,而且乳腺癌发生转移者,内分泌治疗也未能有效抑制病情进展。耐药发生有多种机制,包括雌激素受体本身功能发生变化;或与雌激素信号通路存在交叉或互补的信号通路;肿瘤细胞获得逃逸途径等^[22]。

研究^[23]显示,乳腺癌内分泌治疗的耐药形成与 ER 信号通路和 PI3K-Akt-mTOR 信号通路以及 ER 通路和 HER-2 信号通路之间的相互关联有关;此外,雌激素依赖性的生长方式至少部分是由 PI3K-Akt-mTOR 通路介导的,此通路的过度活化

导致即使在内分泌治疗的情况下仍有相当一部分乳腺癌细胞可以存活^[2]。

以曲妥珠单抗为基础药物的抗 HER-2 靶向治疗,可通过抑制 PI3K-Akt 信号通路下游的 HER-2 受体抑制肿瘤细胞生长,但在 HER-2 过表达型乳腺癌中,PIK3CA 基因突变和 PTEN 的缺失促进曲妥珠单抗治疗的低反应性及耐药形成^[4]。文献^[4]报道在超过 8 000 个基因的 mRNA 筛选中,只确定了 PTEN 的抑制可介导曲妥珠单抗耐药。乳腺癌中 HER-2 靶向治疗耐药的潜在机制可能为:其他细胞分子引起的空间位点受抑制、靶向受体分子结构的改变、下游细胞信号调控的改变及与其他信号通路之间的关联等^[24]。

1.4 PI3K-Akt-mTOR 信号通路的多样化抗癌作用 除针对上述内分泌治疗及靶向治疗耐药机制的研究外,近几年研究者发掘得出各种不同药物及化学物质可通过 PI3K-Akt-mTOR 信号通路发挥各类抗乳腺癌效应。如咪唑类药物可通过负向调节 PI3K-Akt-mTOR 信号通路诱导肿瘤细胞凋亡^[25]。丹参酮 I 及丹参酮 II A 分别通过 PI3K-Akt-mTOR 通路及 mTOR-p70S6K-4E-BP1 通路显示出抗癌特性^[26-27]。研究^[28]证实,在条斑紫菜中提取的肽类物质通过 mTOR 信号通路调节肿瘤细胞自噬和发挥抗癌作用。类似的效应也可能存在于所提取的多糖及蛋白类物质中。另外,中药槐耳^[29]、大豆抗毒素^[30]、降糖药苯乙双胍^[31]等也通过相关机制影响 mTOR 信号通路调节,起到抑制肿瘤细胞增殖的效应。多种抗乳腺癌化学物质的发现提示更有效的乳腺癌治疗药物的研发领域,为应对传统机制下治疗药物的敏感性下降提供方向。

2 mTOR 抑制剂在乳腺癌治疗中的作用

目前,多种 mTOR 抑制剂已在乳腺癌治疗领域发挥重要作用。多项临床试验联合 mTOR 抑制剂和内分泌疗法或抗 HER-2 的靶向治疗,评估其在预防耐药、恢复初始敏感性方面的作用^[32-33]。mTOR 抑制剂依维莫司也已被美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准联合依西美坦用于治疗绝经后激素受体(HR)阳性、HER-2 阴性且经来曲唑或阿那曲唑治疗失败的晚期乳腺癌患者^[8]。其他应用于乳腺癌治疗的 mTOR 抑制剂和 PI3K-mTOR 双重抑制剂如 NVP、BEZ235、P7170 等也正在研发^[4,34]。相关研

究在以下领域取得最新进展。

2.1 mTOR 抑制剂的临床应用及对其安全性的评价 大量研究对于 mTOR 抑制剂(如依维莫司的临床价值^[35]、适用人群及敏感性指标^[36]、预后影响^[37]等)进行探讨。随着相关临床试验的深入,依维莫司等 mTOR 抑制剂具有较好临床疗效及应用价值已毋庸置疑^[35]。对于 HR(+) / HER2(-) 的中国乳腺癌患者,联合依维莫司和内分泌治疗也被证明有效且不良反应发生并没有明显增加^[36]。

目前的临床试验集中于对依维莫司等安全性的评价。研究^[38]显示,mTOR 抑制剂的主要不良反应及发生率为口腔炎(60%)、非传染性肺炎(15%)、皮疹(40%)、高血糖(15%)及免疫抑制(40%)等。多项研究评价 mTOR 抑制剂联合应用的安全性:如意大利的多中心试验临床研究^[11]表明,依维莫司与依西美坦联用并未增加药物毒性。欧洲的一项对依维莫司安全性评价的大型 III b 期临床试验^[39]显示,在接受依维莫司治疗的受试者中,8.5%的受试者至少发生 1 次严重不良反应事件。发生频次最多的严重不良反应分别为呼吸困难(2.4%),非感染性肺炎(2.2%),发热(1.6%),贫血(1.3%)和胸腔积液(1.2%)。在老年组及非老年组,严重不良反应发生率分别为 10.3%和 7.8%。此外,美国的一项多中心 II 期临床试验^[40]发现,地塞米松口服用药对依维莫司引起的口腔炎有良好疗效。以上研究显示,依维莫司引起的不良反应较多,发生广泛且可导致严重后果。因此在临床应用中应加强监测,做到早期诊断和有效干预。

2.2 不同药物与 mTOR 抑制剂的协同作用 多种药物的联合使用已成为显著提升治疗效果并减少耐药发生的重要治疗手段。mTOR 抑制剂可与内分泌治疗药物及抗 HER-2 靶向治疗药物联用以有效控制乳腺癌进展。此外,目前研究发现其他不同药物与 mTOR 抑制剂有协同作用。针对癌细胞能量代谢的研究^[41-42]显示,通过抑制谷氨酰胺酶活性,可以减少肿瘤细胞分解谷氨酰胺,降低其能量供应并抑制肿瘤细胞生长。更重要的是,在三阴型乳腺癌中,谷氨酰胺酶抑制与 mTOR 抑制协同产生作用,提示两抑制剂的联合使用可成为三阴型乳腺癌的有效治疗策略^[43]。另外有研究^[44]表明,PI3K / mTOR 双重抑制剂 BEZ235 与组蛋白脱乙酰酶抑制剂曲古菌素 A(trichostatin A, TSA)联合应用,可以通过诱导肿瘤细胞凋亡,增强肿瘤细胞自噬行为

的方式,显著抑制肿瘤细胞生长。并且,活体肿瘤模型显示两种药物联用并无明显不良反应。另有研究^[15]显示,聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶抑制剂与mTOR抑制剂联用产生的肿瘤抑制效应有着良好的应用前景。值得关注的是,对不同作用机制mTOR抑制剂的研究^[45]显示,mTOR复合物1特异性抑制剂依维莫司,PI3K/mTOR双重抑制剂以及pan-PI3K抑制剂GDC-0941之间的联合使用可以明显提高乳腺癌的治疗效果。以上研究表明,在乳腺癌中,多种不同药物与mTOR抑制剂联合使用已展现出独特的研究价值和深远的治疗意义。

2.3 乳腺癌中mTOR抑制剂的其他效应 mTOR抑制剂已显示出在肿瘤生物学行为中的多元作用。研究^[46]显示,mTOR抑制剂在降低肿瘤细胞细胞周期调控活性的同时,可损害破骨祖细胞形成破骨细胞的过程,抑制骨质损失;并通过大幅抑制骨转移组织中MDA-MB-231细胞的生长,发挥减少乳腺癌骨转移发生发展的作用。实验^[47]观察发现,在芳香酶抑制剂抵抗的人乳腺癌细胞中,依维莫司可通过降低雌激素受体表达而发挥抗肿瘤作用,然而其诱导肿瘤细胞凋亡的作用并不通过肿瘤细胞自噬而实现,反而受到肿瘤细胞自噬作用的抑制。因此,可以推测肿瘤自噬抑制剂与依维莫司等mTOR抑制剂联合应用可能会对芳香化酶抑制剂抵抗的乳腺癌产生较好治疗效果。mTOR抑制剂的作用广泛,在乳腺癌治疗领域有广阔的研究及应用前景,值得深入研究。

3 总结与展望

综上所述,mTOR位点与PI3K-Akt-mTOR信号通路在乳腺癌的发生发展中发挥重要作用,以mTOR抑制剂为代表的通路相关药物在晚期乳腺癌治疗中极具应用价值。但由于PI3K-Akt-mTOR信号通路调控肿瘤形成和产生耐药的潜在机制异常复杂,且存在Akt旁路活化等伴随现象,需进一步发展mTOR抑制剂及其他相关药物的基础研究及临床试验,以期更好地改善晚期乳腺癌患者的预后。

参考文献

[1] DENG L, CHEN J, ZHONG X R, et al. Correlation between activation of PI3K/AKT/mTOR pathway and prognosis of breast cancer in Chinese women[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120511.

[2] HARE S H, HARVEY A J. mTOR function and therapeutic targeting in breast cancer[J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(3): 383-404.

[3] ALALEM M, RAY A, RAY B K. Metformin induces degradation of mTOR protein in breast cancer cells [J]. Cancer Med, 2016, 5(11): 3194-3204.

[4] MAYER I. Role of mTOR inhibition in preventing resistance and restoring sensitivity to hormone-targeted and HER2-targeted therapies in breast cancer[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2013, 11(4): 217-224.

[5] 段海明,郑艳妮,王闽全. mTOR抑制剂在乳腺癌内分泌及HER-2靶向治疗耐药中的研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(5): 377-380.

[6] DE AMICIS F, GUIDO C, SANTORO M, et al. A novel functional interplay between progesterone Receptor-B and PTEN, via AKT, modulates autophagy in breast cancer cells [J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(11): 2252-2265.

[7] TROXELL M L, LEVINE J, BEADLING C, et al. High prevalence of PIK3CA/AKT pathway mutations in papillary neoplasms of the breast [J]. Mod Pathol, 2010, 23(1): 27-37.

[8] LEE J J, LOH K, YAP Y S. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in breast cancer[J]. Cancer Biol Med, 2015, 12(4): 342-354.

[9] BERGLUND F M, WEERASINGHE N R, DAVIDSON L, et al. Disruption of epithelial architecture caused by loss of PTEN or by oncogenic mutant p110 α /PIK3CA but not by HER2 or mutant AKT1[J]. Oncogene, 2013, 32(37): 4417-4426.

[10] STEMKE-HALE K, GONZALEZ-ANGULO A, LLUCH A, et al. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer[J]. Cancer Res, 2008, 68(15): 6084-6091.

[11] MOSCETTI L, VICI P, GAMUCCI T, et al. Safety analysis, association with response and previous treatments of everolimus and exemestane in 181 metastatic breast cancer patients: A multicenter Italian experience[J]. Breast, 2016, 29: 96-101.

[12] ZHAO W, LI X, WANG J, et al. Decreasing eukaryotic initiation factor 3C (EIF3C) suppresses proliferation and stimulates apoptosis in breast cancer cell lines through mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 4182-4191.

[13] SODI V L, KHAKU S, KRUTILINA R, et al. mTOR/MYC axis regulates o-glcnac transferase (OGT) expression and O-GlcNAcylation in breast cancer[J]. Mol Cancer Res, 2015, 13(5): 923-933.

[14] ZHANG Y, ZHANG H, LIU Z. MicroRNA-147 suppresses proliferation, invasion and migration through the AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer[J]. Oncol Lett, 2016, 11(1): 405-410.

[15] MO W, LIU Q, LIN C C J, et al. mTOR inhibitors suppress

- homologous recombination repair and synergize with PARP inhibitors *via* regulating SUV39H1 in BRCA-proficient triple-negative breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(7): 1699-1712.
- [16] XU M, TAO G, KANG M, et al. A polymorphism (rs2295080) in mTOR promoter region and its association with gastric cancer in a Chinese population[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e60080.
- [17] XU M, GAO Y, YU T, et al. Functional promoter rs2295080 T>G variant in MTOR gene is associated with risk of colorectal cancer in a Chinese population[J]. Biomed Pharmacother, 2015, 70:28-32.
- [18] ZHAO Y, DIAO Y, WANG X, et al. Impacts of the mTOR gene polymorphisms rs2536 and rs2295080 on breast cancer risk in the Chinese population[J]. Oncotarget, 2016, 7(36): 58174-58180.
- [19] CHENG T D, AMBROSONE C B, HONG C C, et al. Genetic variants in the mTOR pathway and breast cancer risk in African American women [J]. Carcinogenesis, 2016, 37 (1): 49-55.
- [20] DE ARAUJO M, ERHART G, BUCK K, et al. Polymorphisms in the gene regions of the adaptor complex LAMTOR2/LAMTOR3 and their association with breast cancer risk[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53768.
- [21] MEHTA M S, VAZQUEZ A, KULKARNI D A, et al. Polymorphic variants in TSC1 and TSC2 and their association with breast cancer phenotypes[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 125(3): 861-868.
- [22] 刘 艳,张 瑾. mTOR 抑制剂在乳腺癌内分泌治疗耐药中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(6): 411-413.
- [23] PAPLOMATA E, O'REGAN R. The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: targets, trials and biomarkers[J]. Ther Adv Med Oncol, 2014, 6(4): 154-166.
- [24] CHALASANI P, STOPECK A, CLARKE K, et al. A pilot study of estradiol followed by exemestane for reversing endocrine resistance in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer [J]. Oncologist, 2014, 19(11): 1127-1128.
- [25] MOHAN C D, SRINIVASA V, RANGAPPA S, et al. Trisubstituted-imidazoles induce apoptosis in human breast cancer cells by targeting the oncogenic PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153155.
- [26] LI G, SHAN C, LIU L, et al. Tanshinone II A inhibits HIF-1 α and VEGF expression in breast cancer cells *via* mTOR/p70S6K/RPS6/4E-BP1 signaling pathway[J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0117440.
- [27] WANG L, WU J, LU J, et al. Regulation of the cell cycle and PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by tanshinone I in human breast cancer cell lines[J]. Mol Med Rep, 2015, 11 (2): 931-939.
- [28] PARK S J, RYU J, KIM I H, et al. Activation of the mTOR signaling pathway in breast cancer MCF-7 cells by a peptide derived from *Porphyra yezoensis* [J]. Oncol Rep, 2015, 33(1): 19-24.
- [29] WANG X, QI W, LI Y, et al. Huaier extract induces autophagic cell death by inhibiting the mTOR/S6K pathway in breast cancer cells[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0131771.
- [30] BRATTON M R, MARTIN E C, ELLIOTT S, et al. Glyceollin, a novel regulator of mTOR/p70S6 in estrogen receptor positive breast cancer[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 150:17-23.
- [31] LIU Z, REN L, LIU C, et al. Phenformin induces cell cycle change, apoptosis, and mesenchymal-epithelial transition and regulates the AMPK/mTOR/p70s6k and MAPK/ERK pathways in breast cancer cells[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0131207.
- [32] WOLFF A C, LAZAR A A, BONDARENKO I, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(2): 195-202.
- [33] HURVITZ S, DALENC F, CAMPONE M, et al. A phase 2 study of everolimus combined with trastuzumab and paclitaxel in patients with HER2-overexpressing advanced breast cancer that progressed during prior trastuzumab and taxane therapy [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 141(3): 437-446.
- [34] BEAN J R, HOSFORD S R, SYMONDS L K, et al. The PI3K/mTOR dual inhibitor P7170 demonstrates potent activity against endocrine-sensitive and endocrine-resistant ER(+) breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 149(1): 69-79.
- [35] PRONZATO P. Role of everolimus in the treatment of metastatic HER2-negative/HR-positive breast cancer [J]. Future Oncol, 2017, 13(16): 1371-1384.
- [36] GONG C, ZHAO Y, WANG B, et al. Efficacy and safety of everolimus in Chinese metastatic HR positive, HER2 negative breast cancer patients: a real-world retrospective study[J]. Oncotarget, 2017, 8(35): 59810-59822.
- [37] PASCUAL T, APELLANIZ-RUIZ M, PERNAUT C, et al. Polymorphisms associated with everolimus pharmacokinetics, toxicity and survival in metastatic breast cancer[J]. PLoS One, 2017, 12(7): e0180192.
- [38] CHIA S, GANDHI S, JOY A A, et al. Novel agents and associated toxicities of inhibitors of the PI3K/Akt/mTOR pathway for the treatment of breast cancer[J]. Curr Oncol, 2015, 22(1): 33-48.
- [39] JERUSALEM G, MARIANI G, CIRUELOS E M, et al. Safety of everolimus plus exemestane in patients with hormone-receptor-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer progressing on prior non-steroidal aromatase inhibitors: primary results of a phase III b, open-label, single-arm, expanded-access multicenter trial

- (BALLET) [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(9): 1719-1725.
- [40] RUGO H S, SENEVIRATNE L, BECK J T, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): A single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5): 654-662.
- [41] WISE D R, THOMPSON C B. Glutamine addiction: A new therapeutic target in cancer[J]. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35(8): 427-433.
- [42] SHANWARE N, MULLEN A, DEBERARDINIS R, et al. Glutamine: Pleiotropic roles in tumor growth and stress resistance[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2011, 89(3): 229-236.
- [43] LAMPA M, ARLT H, HE T, et al. Glutaminase is essential for the growth of triple-negative breast cancer cells with a deregulated glutamine metabolism pathway and its suppression synergizes with mTOR inhibition[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0185092.
- [44] CHEN L, JIN T, ZHU K, et al. PI3K/mTOR dual inhibitor BEZ235 and histone deacetylase inhibitor Trichostatin A synergistically exert anti-tumor activity in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11937-11949.
- [45] LEUNG E Y, ASKARIAN-AMIRI M, FINLAY G J, et al. Potentiation of growth inhibitory responses of the mTOR inhibitor everolimus by Dual mTORC1/2 inhibitors in cultured breast cancer cell lines[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131400.
- [46] BROWNE A J, KUBASCH M L, GOBEL A, et al. Concurrent antitumor and bone-protective effects of everolimus in osteotropic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 92.
- [47] LUI A, NEW J, OGONY J, et al. Everolimus downregulates estrogen receptor and induces autophagy in aromatase inhibitor-resistant breast cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16:487.

[本文编辑] 廖晓瑜, 晓 路

